

540648

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Juli 2004 (15.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/058221 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 9/12**
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP2003/014901**
- (22) Internationales Anmeldedatum:
24. Dezember 2003 (24.12.2003)
- (25) Einreichungssprache: **Deutsch**
- (26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**
- (30) Angaben zur Priorität:
102 60 882.2 24. Dezember 2002 (24.12.2002) **DE**
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **IG SPRÜHTECHNIK GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Im Hemmet 1, 79664 Wehr (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **GUCK, Franz** [DE/DE]; Amselsteig 6, 79618 Rheinfelden (DE). **WARNKE, Gieselher** [DE/DE]; Sägestrasse 8, 79737 Herrischried (DE).
- (74) Anwalt: **FLACCUS, Rolf-Dieter**; Bussardweg 10, 50389 Wesseling (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): **AU, BR, CA, CN, ID, IL, IN, JP, KR, MX, NO, NZ, PH, PL, RU, SG, US, ZA.**
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): **europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).**
- Erklärungen gemäß Regel 4.17:**
- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten **AU, BR, CA, CN, ID, IL, IN, JP, KR, MX, NO, NZ, PH, PL, RU, SG, ZA, europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR)**
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für **US**
- Veröffentlicht:**
- mit internationalem Recherchenbericht
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **DOSING AEROSOLS CONTAINING LECITHIN AS A SURFACE-ACTIVE SUBSTANCE**

(54) Bezeichnung: **DOSIERAEROSOLE MIT LECITHIN ALS OBERFLÄCHENAKTIVER SUBSTANZ**

(57) Abstract: The invention relates to a dosing aerosol containing at least one medicinal substance, pressure-liquefied isobutane as a propellant, and lecithin as a surface-active substance.

(57) Zusammenfassung: Ein Dosieraerosol enthält zumindest einen Arzneistoff, druckverflüssigtes Isobutan als Treibmittel und Lecithin als oberflächenaktive Substanz.

WO 2004/058221 A1

Dosieraerosole mit Lecithin als oberflächenaktiver Substanz

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Dosieraerosole, die mindestens einen Arzneistoff sowie ein Gemisch aus druckverflüssigtem Isobutan als Treibmittel und Lecithin als oberflächenaktiver Substanz umfassen.

Die vorliegende Erfindung betrifft insbesondere Dosieraerosole, die mindestens einen antiasthmatisch wirksamen Arzneistoff aus der Gruppe der Glucocorticoide sowie ein Gemisch aus druckverflüssigtem Isobutan als Treibmittel und Lecithin umfassen.

Aerosol-Druckgaspackungen, kurz Dosieraerosole genannt, die unter Verwendung druckverflüssigter oder komprimierter Gase als Treibmittel hergestellt und verwendet werden, sind seit langem bekannt. Solche Dosieraerosole umfassen im allgemeinen einen Druckbehälter, vorzugsweise aus Metall oder Glas mit einer Ventilkonstruktion zur Entnahme des Inhalts und dem eigentlichen, zu versprühenden Mittel, das in den meisten Fällen aus einer Wirkstofflösung sowie einem Treibmittel in Form eines druckverflüssigten Gases oder Gasgemisches besteht. Das druckverflüssigte Gas bzw. die druckverflüssigten Gasgemische sollten idealerweise in jedem Verhältnis mit dem Wirkstoff mischbar sein, so dass eine einzige flüssige Phase entsteht. Alternativ dazu sollte das druckverflüssigte Gas bzw. Gasgemisch eine gut aufzuschüttelnde Suspension bilden, über der sich eine Gasphase bildet. Je nach enthaltenem Wirkstoff werden die Dosieraerosole im kosmetischen oder medizinischen Bereich,

aber auch als Raumspray, Insektizidspray oder ähnliches eingesetzt.

Die Treibmittel von Dosieraerosolen haben besondere Anforderungen zu erfüllen. Sie dürfen mit den Bestandteilen der Wirkstofflösung keine Reaktion eingehen. Die Treibmittel dürfen auch nicht irritierend und nicht toxisch sein. Als besonders gut geeignete Treibmittel hatten sich Fluorchlorkohlenwasserstoffe erwiesen. Aufgrund ihrer Ozon abbauenden Wirkung war es jedoch notwendig, alternative Treibmittel zu entwickeln. Die alternativen Treibmittel müssen jedoch qualitativ den Fluorchlorkohlenwasserstoffen entsprechen, d. h. sie müssen vor allem gesundheitlich unbedenklich und zudem ökologisch verträglich sein. Zunächst wurden teilhalogenierte Fluorchlorkohlenwasserstoffe als Ersatztreibmittel propagiert, jedoch weisen auch sie noch immer eine inakzeptabel hohe Ozon abbauende Wirkung auf.

In der DE 41 32 176 werden Dosieraerosole zur Verabreichung von Isoprenalin-Abkömmlingen, den so genannten β -Sympathomimetika, oder dem nichtsteroidalen Entzündungshemmer DNCG offenbart, bei denen Isobutan als Treibmittel verwendet wird.

In der DE 199 11 064 werden Dosieraerosole mit broncholytischen und/oder entzündungshemmenden Wirkstoffen aus der Gruppe der Glucocorticoide mit Isobutan als Treibmittel und Ölsäure oder Span 85 als oberflächenaktive Substanzen beschrieben. Diese Dosieraerosole weisen jedoch die Nachteile einer nicht zufrieden stellenden Resuspendierbar-

keit und zu schnellen Sedimentation des Wirkstoffs in dem Treibmittel auf.

Es war daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Dosieraerosol für Arzneistoffe, insbesondere für antiasthmatisch wirksame Arzneistoffe aus der Gruppe der Glucocorticoide bereitzustellen, das die Nachteile der aus DE 199 11 064 bekannten Dosieraerosole nicht aufweist.

Überraschenderweise wurde festgestellt, dass der Hilfsstoff Lecithin zu einer deutlichen Verbesserung der Resuspendierbarkeit von Arzneistoffen, insbesondere von Glucocorticoiden in Isobutan führt.

Lecithine sind Glycero-Phospholipide, die aus Fettsäuren, Glycerol, Phosphorsäure und Cholin gebildet werden. Natürlich vorkommende Lecithine sind Derivate der 1,2-Diacyl-sn-glycerol-3-Phosphorsäure. Bei Extraktion aus biologischem Material wird immer eine Mischung von Lecithinen erhalten, die sich durch die unterschiedlichen Fettsäurereste voneinander unterscheiden.

Das erfindungsgemäß bevorzugte Lecithin ist Sojalecithin, das als Emulgator in der pharmazeutischen Industrie bereits vielfach eingesetzt wird.

Beim Vergleich des Sedimentationsverhaltens von Arzneistoffsuspensionen in Isobutan unter Zusatz von Sojalecithin oder verschiedenen, üblicherweise für die Herstellung von antiasthmatischen Dosieraerosolen eingesetzten oberflächenaktiven Substanzen wurde, wie aus dem nachfolgenden Bei-

spiel ersichtlich wird, beobachtet, dass die Arzneistoff-suspension mit Sojalecithin 10 mal solange zur Sedimentation benötigte wie eine Arzneistoffsuspension mit Ölsäure und 5 mal solange wie eine Arzneistoffsuspension mit Span 85.

Bei weiteren Versuchen, in denen das Verhältnis von Arzneistoff zu Sojalecithin 1:2, 1:1 oder 1:0,5 betrug, wurden keine Unterschiede in den Sedimentationszeiten beobachtet, so dass vorteilhafterweise ein Verhältnis von Arzneistoff zu Sojalecithin von 1:0,5 gewählt werden kann.

Beispiel

Vergleich des Suspensionsverhaltens von Arzneistoffsuspensionen in Isobutan bei Verwendung verschiedener oberflächenaktiver Substanzen.

	Relative Sedimentation
Glucocorticoid : Ölsäure (100:1)	1
Glucocorticoid : Span 85 (1:1)	2
Glucocorticoid : Sojalecithin (1:2)	10
Glucocorticoid : Sojalecithin (1:1)	10
Glucocorticoid : Sojalecithin (1:0,5)	10

In weiteren Versuchen haben sich die nachfolgenden Rezepturbilder als besonders vorteilhaft herausgestellt:

Rezepturbild 1:	Glucocorticoid	0,1%	-	0,2%
	Lecithin	0,05%	-	0,4%
	Isobutan	99,85%	-	99,4%

Rezepturbild 2:	Glucocorticoid	0,5%	-	1,0%
	Lecithin	0,25%	-	4,0%
	Isobutan	99,75%	-	95,0%

Für das Glucocorticoid Beclomethasondipropionat wurde das folgende Rezepturbild als günstig gefunden:

Rezepturbild 3:	Beclomethason	0,1%	-	2,5%
	Sojalecithin	0,05%	-	5,0%
	Isobutan	99,85%	-	92,5%

Für Budesonid erwies sich das folgende Rezepturbild als äußerst günstig:

Rezepturbild 4:	Budesonid	0,1%	-	2,5%
	Sojalecithin	0,05%	-	5,0%
	Isobutan	99,85%	-	92,5%

Alle Mengenangaben beziehen sich auf Gew.-%.

Die erfindungsgemäßen Aerosole können durch Mischen der verschiedenen Bestandteile unter Bedingungen, bei denen das Treibmittel und das oberflächenaktive Mittel flüssig sind

und der Wirkstoff in fester Phase vorliegt, hergestellt werden.

Die Arzneistoffsuspension wird durch das Ventil unter Druck in die verclinchte Dose, die zu Beginn des Füllvorgangs Raumtemperatur hat, gefüllt. Die Suspension hat eine Temperatur von ca. -10 bis +10°C. Anschließend wird mit dem Treibmittel nachgefüllt und so das Ventil gleichzeitig gereinigt.

Die erfindungsgemäßen Dosieraerosole können bei der Behandlung von Mensch und Tier, insbesondere bei der Behandlung allergischer Erkrankungen der Luftwege wie Asthma oder allergischer Rhinitis (Heuschnupfen), vorzugsweise durch orale oder nasale Inhalation eingesetzt werden.

Ansprüche

1. Dosieraerosol mit zumindest einem Arzneistoff, druckverflüssigtem Isobutan als Treibmittel und Lecithin als oberflächenaktiver Substanz.
2. Dosieraerosol nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Arzneistoff ein Glucocorticoid ist, wobei das Glucocorticoid vorzugsweise aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Cortisol, Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Triamcinolon, Prednyliden, Fluocortolon, Paramethason, Dexamethason, Betamethason, Flunisolid, Fluticason, Beclometason, Budesonid und/oder deren antiasthmatisch wirksamen Derivaten und/oder deren Mischungen besteht.
3. Dosieraerosol nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es dem Rezepturbild

Glucocorticoid	0,1%	-	0,2%
Lecithin	0,05%	-	0,4%
Isobutan	99,85%	-	99,4%

entspricht.

4. Dosieraerosol nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es dem Rezepturbild

Glucocorticoid	0,5%	-	1,0%
Lecithin	0,25%	-	4,0%
Isobutan	99,75%	-	95,0%

entspricht.

5. Dosieraerosol nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Lecithin Sojalecithin ist.

6. Dosieraerosol nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es dem Rezepturbild

Beclomethason	0,1%	-	2,5%
Sojalecithin	0,05%	-	5,0%
Isobutan	99,85%	-	92,5%

entspricht.

7. Dosieraerosol nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es dem Rezepturbild

Budesonid	0,1%	-	2,5%
Sojalecithin	0,05%	-	5,0%
Isobutan	99,85%	-	92,5%

entspricht.

8. Dosieraerosol nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis von Glucocorticoid zu Sojalecithin 1:2, vorzugsweise 1:1 und besonders bevorzugt 1:0,5 beträgt.

9. Dosieraerosol nach einem der vorangehenden Ansprüche, zur Behandlung allergischer Erkrankungen bei Mensch und Tier, vorzugsweise zur Inhalationsbehandlung allergischer Erkrankungen der Luftwege.

10. Dosieraerosol nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Behandlung von Asthma oder allergischer Rhinitis.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/14901

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 93/04671 A (MINNESOTA MINING & MFG) 18 March 1993 (1993-03-18) page 3, line 18 - page 6, line 17 examples 3,4	1,2,5, 8-10
A	DE 199 11 064 A (IG SPRUEHTECHNIK GMBH) 14 September 2000 (2000-09-14) cited in the application column 2, line 22 - column 4, line 48	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 April 2004

Date of mailing of the international search report

29/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

VON EGDELKRAUT, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/14901

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9304671	A	18-03-1993	AU 2573892 A	05-04-1993
			CA 2116862 A1	18-03-1993
			EP 0602181 A1	22-06-1994
			WO 9304671 A1	18-03-1993
DE 19911064	A	14-09-2000	DE 19911064 A1	14-09-2000
			CN 1343116 T	03-04-2002
			WO 0054748 A1	21-09-2000
			EP 1161225 A1	12-12-2001
			NO 20014406 A	11-09-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14901

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 93/04671 A (MINNESOTA MINING & MFG) 18. März 1993 (1993-03-18) Seite 3, Zeile 18 - Seite 6, Zeile 17 Beispiele 3,4	1,2,5, 8-10
A	DE 199 11 064 A (IG SPRUEHTECHNIK GMBH) 14. September 2000 (2000-09-14) in der Anmeldung erwähnt Spalte 2, Zeile 22 - Spalte 4, Zeile 48	1-14



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindertischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

20. Apr11 2004

Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts

29/04/2004

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

VON EGELKRAUT, S

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14901

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9304671	A	18-03-1993	AU	2573892 A	05-04-1993
			CA	2116862 A1	18-03-1993
			EP	0602181 A1	22-06-1994
			WO	9304671 A1	18-03-1993
DE 19911064	A	14-09-2000	DE	19911064 A1	14-09-2000
			CN	1343116 T	03-04-2002
			WO	0054748 A1	21-09-2000
			EP	1161225 A1	12-12-2001
			NO	20014406 A	11-09-2001